Aseptisches Fieber.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medicinischen Facultät

der

königl. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Philipp Becker

cand. med.

Würzburg.

Paul Scheiner's Buchdruckerei.

1883.

Referent: Herr Hofrath Prof. Dr. Maas.

Die Zeit, welche den Menschen darauf hinführte, Beobachtungen über pathologische Zustände anzustellen, brachte ihn auch zum Bewusstsein der Existenz des Fiebers. So erzählen die Alten von leider verloren gegangenen Schriften der hippokratischen Schule über „dritt- und viertägiger Fieber“, über „Fieber, welche ohne nachweisbare Ursachen entstehen“, Beweise, dass auch der damaligen Zeit schon verschiedene Fieberformen geläufig waren.

Schon früh erkannte man die Wichtigkeit dieses Faktors, mit dem man bei so vielen gefährlichen Krankheitszuständen zu rechnen hatte, schon früh sah man ein, von wie einschneidender Wirkung auf deren Verlauf das Fieber war. Pneumonie und Pleuritis waren z. B. von der hippokratischen Schule, wenigstens ihren Erscheinungen nach, wol gekannte Krankheiten; die Gefahren derselben glaubte man besonders in deren Fieber suchen zu müssen und beschränkte sich daher grösstentheils auf die Behandlung des letzteren.

Natürlich mussten der Erkenntniss der Existenz des Fiebers auch unmittelbar Fragen nach Wesen und Ursache desselben folgen.

Zu allen Zeiten versuchte man dieselben zu beantworten und das geschah nach dem jeweiligen Entwicklungszustand der Physiologie und Pathologie. Mit der zunehmenden Kenntnis auf dem Gebiete dieser beiden wie der gesammten Naturwissenschaft mussten die Antworten fortwährende Abänderungen und stete Ver-

vollkommnung erfahren. Ist auch in der Lehre vom Fieber nunmehr mancher Satz durch scharfe Beobachtungen und geistreiche Experimente unantastbar festgestellt worden, so konnte man sich doch bis auf den heutigen Tag zu einer allgemein anerkannten und endgültigen Beantwortung der Fieberfrage noch nicht einigen.

Das Wesen des Fiebers aus seiner Benennung erklären zu wollen bleibt ein stets misglückender Versuch. Der Name „Fieber" enthält eben nicht alles das, was zu einer erschöpfenden Charakteristik dieses pathologischen Processes erforderlich ist. Während nämlich die übernormale Erhöhung der Eigenwärme der constante, massgebendste Zug im Bilde des Fiebers ist und dasjenige ausmacht, was überhaupt dem Fieber seinen Charakter verleiht, so genügt diese doch nicht allein, einen Zustand fieberhaft zu nennen. Wie viele Momente — denken wir z. B. nur an angestrengte Muskelthätigkeit — sind doch im Stande, die Körpertemperatur über die Norm zu steigern! Trotzdem würde man die durch sie bedingte erhöhte Temperatur nicht fieberhaft nennen. Notgedrungen also sucht man, wenn anders eine ausreichende Definition von Fieber gegeben werden soll, zunächst nach einer der übernormalen Temperatursteigerung zu Grunde liegenden Aetiologie, sodann nach einer Reihe ganz bestimmter, im Fieberbilde immer wiederkehrender Symptome. Das Vorhandensein dieser letzteren in Verbindung mit der durch bestimmte Vorgänge bedingten übernormalen Erhöhung der Eigenwärme verleiht erst einem Zustande das Gepräge des fieberhaften.

Lotze, der verstorbene, berühmte medicinische Philosoph sagt an einer Stelle seiner Pathologie: „Es ist nicht unsere Schuld, dass die Vorfahren einen etwas

schwankenden Namen gemacht haben, in dem eine Ansicht über die pathogenetische Entstehungsweise vieler Symptome mit der Aufzählung einiger derselben confundirt ist. Die Existenz des Namens Fieber ist in gewisser Hinsicht ein Unglück.“ Wie wahr *Lotze* hiermit sagt, beweist der Versuch, das Wesen des Fiebers aus seinem Namen erklären zu wollen.

Fieber besteht in einer übernormalen Erhöhung der Eigenwärme, die — und im Folgenden überschreitet die Definition schon die Grenzen des Namens — durch eine allgemeine Aufreizung des Nervensystems bedingt von Störungen in dem Circulationsapparat, von Abweichungen in der Ernährung und Absonderung begleitet ist.

Die Streitigkeiten über diese Worterklärung sind heute indes als überwunden anzusehen; sie gehören vergangenen Zeiten an und bedürfen nunmehr höchstens der beiläufigen Erwähnung.

Anders steht es mit der Aetiologie des Fiebers. Die Entwicklung dieser Frage ist von grosser Bedeutung und ebensolchem Interesse. Gleichwol muss ich es mir versagen, dieses Orts auf den Entwicklungsgang der für das Zustandekommen des Fiebers gegebenen Erklärungen einzugehen, möchte ich mich doch sonst von meiner Aufgabe zu weit entfernen. Sei es mir daher gestattet, nur die Resultate der neueren Zeit zu erwähnen und unter diesen nur die speciell auf die Aetiologie des Wundfiebers Bezug habenden zu berücksichtigen.

Billroth und *C. O. Weber* brachten Thieren in Zersetzung begriffene animalische wie vegetabilische Substanzen in das Unterhautzellgewebe oder direkt in's Blut. Die Thiere bekamen Fieber.

Gleichzeitig mit diesen Experimenten machten die

genannten Autoren klinische Studien an Individuen, welche mit offenen, mit der Atmosphäre communicirenden Wunden oder Eiter- resp. Entzündungsheerden behaftet waren. Der ungehinderte Verkehr der Wunden mit der Luft, oder, wie wir heute sagen würden, die mit septischen Keimen reich geschwängerte Atmosphäre, war für die Patienten dasselbe, was für die Thiere die Injection putrider organischer Stoffe bildete. Die Luft bewirkte Zersetzung der Wundflüssigkeiten; resorbirt erzeugten dieselben Fieber. Aus diesen Versuchen und Beobachtungen resultirte die lange Zeit als einzig anerkannte Aetiologie: Wundfieber ist die Reaction auf eine in die Saftbahnen des Organismus aufgenommene Noxe organischer Natur. Zur Kenntnis dieser organischen Noxe verhalf dann ferner das Mikroskop. Dasselbe lehrte sie als zur Gruppe der Schizomyceten gehörig erkennen und zeigte, dass sie bald unter dem Bilde einer Bakterie, bald als Micrococcus auftrat.

Weniger einig war man sich über die Wirkungsweise der Parasiten. So erklärte *Hüter* dieselben auf rein mechanischem Wege, während *Senator*, *Klebs* und *Tiegel* die Ueberzeugung äusserten, dass erst gewisse in und durch den Stoffwechsel der Mikroorganismen bedingte chemische Stoffe fiebererzeugend seien. Die letzteren Autoren unterstützten ihre Behauptung durch Experimente von hoher Beweiskraft. So erzeugten *Klebs* und *Tiegel* durch Injection eines Infuses pneumonischer Lunge, aus dem sie durch Filtration mittelst Thoncylinder sämmtliche Bakterien entfernt zu haben glaubten, bei einem Kaninchen heftiges Fieber.

Heute huldigt man allgemein der Ansicht, dass die Wirkungsweise der niederen Organismen keine rein mechanische ist, auch nicht in Nahrung- und Säfteent-

ziehung allein bestehen kann, dass sie vielmehr analog der durch Schizomyceten bedingten Gährungs- und Fäulnisprocessen am toten Körper (z. B. der Hefepilze in den verschiedensten Substraten) auch im lebenden Organismus eine fermentative ist.

Wie dem nun auch sein mag, jedenfalls hatten die bahnbrechenden Arbeiten von *Billroth* und *C. O. Weber* im Vereine mit den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung das Zustandekommen des Wundfiebers von der Resorption infectioser Noxen organischer Natur abhängig gemacht. Die Auffassung, dass das Wundfieber septischen Ursprungs sei, hielt man von nun an allgemein für begründet.

Unter solchen Umständen musste die antiseptische Wundbehandlungsmethode *Lister*'s mit lautem Jubel begrüsst werden, war sie doch im Stande, alle septischen Keime von der Wunde fern zu halten, dadurch einer jeden Zersetzung der Wundflüssigkeit vorzubeugen, eine jede entzündliche Reaction der Wunde: Schmerz, Schwellung, Röte und vermehrte örtliche Wärme zu hintertreiben. Ja sogar von einer Schwellung der Lymphdrüsen konnte man bei Anwendung des antiseptischen Verfahrens nichts bemerken, ein sichrer Beweis dafür, dass irgendwelche giftige Stoffe von der Wunde aus in die Lymphbahnen nicht gelangt waren.

Nach der von *Billroth* und *C. O. Weber* gegebenen Erklärung für das Zustandekommen des Wundfiebers, nach dem Fehlen aller entzündlichen Reaction einer Wunde unter dem Lister'schen Verbande glaubte man von letzterem neben dem aseptischen auch einen afebrilen Verlauf der Wundheilung erwarten zu dürfen.

In dieser Annahme hatte man sich leider getäuscht und musste sehen, dass ein grosses Contingent anti-

septisch behandelter Wunden von Fieber begleitet war. Waren derartige, wider Erwarten ausfallende Resultate auch anfangs sehr befremdend, so war man doch geneigt, sie der zu jener Zeit noch nicht so weitverbreiteten und genauen Kenntnis der Lister'schen Antiseptik zuzuschreiben und glaubte mit Vervollkommnung in der antiseptischen Technik auch reinere Erfolge zu erzielen. Doch dem war nicht so; selbst nach allen von *Lister* angegebenen Regeln angelegte Verbände, die jede entzündliche Reaction der Wunde vereitelten, vermochten nur relativ selten den Verlauf der Wundheilung afebril zu machen und zu erhalten.

Volkmann spricht seine diesbezügliche Erfahrungen dahin aus, dass von 1000 korekt und mit vollem Erfolge antiseptisch behandelten Schwerverwundeten oder Schweroperirten nur $^1/_3$ gar nicht, das zweite mässig, das letzte jedoch hoch fiebert. Diese sich immer wieder von Neuem bestätigende Thatsache, dann die Beobachtung, dass man bei subcutanen Frakturen und Contusionen in der grössten Anzahl der Fälle Fieber von grösserer oder geringerer Intensität und wechselnder Dauer auftreten sah, alle diese Erfahrungen liessen die Ueberzeugung aufkommen, dass an der *Billroth-Weber*'schen Fieberätiologie etwas fehlen musste, dass ausser der Sepsis auch noch anderen Momenten fiebererzeugende Fähigkeit zuzuschreiben sei.

Von solchen Reflexionen geleitet stellten zuerst *Volkmann* und *Genzmer* genaue Studien über das bei antiseptischer Wundbehandlung, wie bei subcutanen Frakturen und Contusionen auftretende Fieber an. Aus ihren Beobachtungen resultirte die Ueberzeugung, dass das ohne den Nachweis der Resoption septischer Stoffe entstehende Fieber ein von jenem wesentlich verschie-

denes sei. In einer in den „Beiträgen zur Chirurgie (Nr. 121) enthaltenen Veröffentlichung legten die Autoren ihre Beobachtungen nieder und nannten das hier näher charakterisirte Fieber „aseptisches“.

Mit Benützung dieser Arbeit sei es mir gestattet, das aseptische Fieber im Folgenden des Näheren zu beschreiben.

Das bei dem ersten Blick Auffallende an den Fieberpatienten *Volkmann*'s war das, dass ihnen jedes Symptom von Intoxication fehlte. Weder Benommenheit des Sensorium, noch Prostration der Kräfte, noch Darniederliegen der Funktionen weder des Verdauungsapparates noch der secernirenden Drüsen war an den *Volkmann*'schen Patienten nachzuweisen. „Alle diese Erscheinungen, — so sagen die Autoren — die das Fieber für den Patienten selbst erst als Krankheit erscheinen lassen, fehlen da, wo es sich um die rein aseptische Form handelt. Die Temperaturerhöhung ist fast das einzige, jedenfalls das einzige auffällige klinische Symptom. Kranke mit 39° und 40° und selbst darüber gehen munter umher, unterhalten sich, zeigen sich gesprächig und aufgeräumt, rauchen, spielen Karten. Kinder findet man bei der gleichen Temperatur spielend, Frauen und Mädchen nähend oder stickend im Bette sitzen.“

So erzählt *Volkmann* von einem Kranken, der nach Amputation beider Arme bei prima intentione verheilenden Wunden an dem folgenden und nächstfolgenden Tagen mit einer Achselhöhlentemperatur von 40° umherlief und sich zum Amusement der übrigen Patienten als Hanswurst gerirte; weiter von einem Patienten, welcher nach erlittener offener Unterschenkelfraktur mit ausgedehnter Quetschung und Ablösung der Hautdecken vom Knie bis zu den Malleolen herab, bei dem ausser-

dem behufs sicherer Desinfection und Drainage 10 bis zu 3 cm lange Incisionen gemacht wurden, bei einer Achselhöhlentemperatur von 41° nicht die geringsten Spuren von Kranksein zeigte und bei der Gewährung der reichlichsten klinischen Speiseform buchstäblich nicht satt zu machen war. Sämmtliche Wunden und Incisionen des zuletzt angeführten Patienten heilten absolut prima intentione oder unter dem feuchten Schorf von Blutgerinnseln

In Uebereinstimmung mit diesem Verhalten fehlte den Patienten *Volkmann*'s die bei septischem Fieber nie vermisste trockene Zunge, es fehlten ihnen die dem septischen Fieber charakteristischen, schweren Gastricismen. Feucht war die Zunge der aseptisch Fiebernden stets, leichte Gastricismen kamen nur als Folge der Chloroformnarcose zur Beobachtung. Die Haut der Patienten war stets feucht, nicht selten sogar von profusen Schweissen bedeckt.

Noch auffallender als die angeführten Erscheinungen zeigte sich bei den Kranken *Volkmann*'s und *Genzmer*'s das Verhalten des Urins. Urin wurde in grosser Menge, selbst bei Subcontinuen von 40° wiederholt zu 1800,0 pro die, sehr reich an Harnstoff, sehr reich an Chloriden, ja bis um das 6 bis 8fache gesteigert, ausgeschieden.

Der Stuhl war meistens etwas flüssiger, als er im gesunden Zustande zu sein pflegt.

Am geringsten zeigten sich die Differenzen hinsichtlich der Pulsfrequenz septisch und aseptisch Fiebernder. Vergleiche ergaben, dass die Anzahl der Pulsschläge der ersteren derjenigen der letzteren fast gleich kam. Doch war der Puls der aseptisch fiebernden *Volkmann*'s weder jemals so klein, noch so hart und gespannt, als er bei sept. Fieber stets ist.

Was endlich die febrile Consumption anlangt, so war von einer solchen bei den *Volkmann*'schen Patienten, selbst nachdem sie 10—14 Tage lang eine Temperatur von fast 40° gezeigt hatten, kaum etwas zu bemerken.

Die mit offenen Wunden behafteten Patienten *Volkmann*'s und *Genzmer*'s boten indes seltner das Bild rein aseptischen Fiebers dar, eine Beobachtung, die nach den Ansichten der Autoren darauf beruhte, dass selbst streng und richtig gehandhabte Antiseptik die Entstehung von Zersetzungsprocessen doch nicht in allen Fällen ganz und gar zu verhindern vermag.

„Viel häufiger, so sagen die Autoren weiter, kann man Fieber von ausgeprägtem aseptischen Habitus bei subcutanen Verletzungen, schweren Contusionen der Gelenke, besonders aber subcutanen Knochenbrüchen beobachten.“ Von 14 in die *Volkmann*'sche Klinik aufgenommenen subcutanen Oberschenkelfrakturen verliefen so z. B. nur 3 fieberfrei, während mit den 11 übrigen sämmtlich Temperaturen von grösserer oder geringerer Intensität und wechselnder Dauer verbunden waren. Bei 6 derselben überstieg die Temperatur nicht 38,9° bei 5 aber erreichte sie eine Höhe von 39°—40°. Von diesen Patienten fieberten 5: 1, 2, 3, 4, 6 Tage; 2: 9; 2: 10; 1: 11 und 1: 16 Tage.

Soweit die Charakteristik des asept. Fiebers.

Im weiteren Verlaufe ihrer Abhandlung ziehen die Autoren eine Reihe von Faktoren in Betracht, die sie für die wichtigsten Causalmomente des aseptischen Fiebers ansehen zu können glauben.

So weisen sie darauf hin, dass bei jeder Verletzung, möge sie nun durch scharfe oder stumpfe Gewalten gesetzt werden, auch ohne Hinzutreten entzündlicher Erscheinungen in ausgedehntem Maasse Mortification von

Geweben aller Art stattfinden müsse, dass ferner auch bei Entzündungen, welche auf subcutane Verletzungen folgen und bei den Processen, welche die prima intentio vermittle, neben allerhand gebildeten Esudaten ein nicht zu unterschätzender Gewebszerfall, der namentlich, worauf übrigens schon *Billroth* aufmerksam gemacht habe, am Muskelfleisch ganz besonders gross sei, erfolge. „Alle diese mortificirten Theile, so sagen *Volkmann* und *Genzmer*, müssen zerfallen und resorbirt werden, gleichgültig, ob es der Behandlung gelingt die reactive Entzündung auf ein noch so geringes Maass herabzusetzen. Auch die antiseptische Behandlung frischer Wunden kann daran nichts ändern, am wenigsten da, wo die prima intentio erreicht wird und die mortificirten Gewebsteile im Körper bleiben. Sie kann nur den Hinzutritt fauliger Zersetzungen verhindern oder auf ein minimales, für die Nachbargewebe und die allgemeine Oeconomie des Körpers gleichgültiges Maass herabsetzen."

Im Anschluss an diese Betrachtungen, gestützt auf die Thatsache, dass Transfusionen und Autotransfusionen erhebliche Temperatursteigerungen zu Wege bringen, vor allen Dingen aber wesentlich bestärkt durch die in der Praxis zahlreich gewonnene Erfahrung, dass Verletzungen mit geringen Resorptionsflächen ohne Unterschied des getroffenen Theiles unter dem antiseptischen Verbande fast stets afebril verlaufen, grosse Quetschwunden aber, Risswunden und Operationen, welche sehr grosse Schnittflächen darbieten, so gut wie immer mit Fieber einhergehen, endlich die Beobachtung, dass Höhe und Dauer dieses Fiebers der Verletzung im Grossen und Ganzen proportional sind, — alle diese Punkte zusammenfassend erklären *Volkmann* und *Genzmer* das aseptische Fieber durch die Resorption von Producten, die der physiologischen regressiven Gewebsmetamorphose

und dem physiologischen Stoffwechsel nicht allzu unähnlich sind, kurz durch die Aufnahme relativ homologer Umsetzungsprodukte in's Blut bedingt.

Dass in Folge der *Volkmann*'schen und *Genzmer*'schen Mittheilungen das aseptische Fieber in chirurgischen Kreisen der grössten Beachtung gewürdigt wurde, war ja hinsichtlich der aus seiner Erkenntnis hervorgehenden praktischen Maasnahmen nicht anders zu erwarten. Allerorts prüfte man die *Volkmann*'schen Angaben und nirgends konnte man sich der Ansicht verschliessen, dass das aseptische Fieber, wie es *Volkmann* und *Genzmer* geschildert hatten, in der That existire.

Auch an hiesiger Klinik hat man auf das Bestehen und die Symptome des aseptischen Fiebers genau geachtet und ist dabei zu mit den *Volkmann*'schen Angaben übereinstimmenden Resultaten gelangt.

Der Kürze wegen sei es mir gestattet, von der grossen Anzahl dahin gehender Beobachtungen einige Temperaturtabellen, welche über die Existenz und den Verlauf des aseptischen Fiebers keinen Zweifel lassen, zu verzeichnen:

Fractura tibiae.

Dezember 1882	Früh:	Abends:
3.	38,2°	38,6°
4.	37,8	38,0
5.	37,6	37,8
6.	37,3	37,6
7.	37,1	37,6
8.	37,5	37,5
9.	36,9	37,4
10.	37,0	37,6
11.	37,2	37,3
12.	37,0	37,3
13.	37,0	37,3

Von da bis zu dem Tage des Austritts (18. Dezember) normale Morgen- und Abendtemperaturen.

Fractura tibiae dext.

	Früh:	Abends:
28. Februar 1883		38,4°
1. März	37,8°	38,2
2. „	37,7	38,0
3. „	37,5	37,9
4. „	37,4	37,8
5. „	37,2	37,6
6. „	37,0	37,4
7. „	36,8	37,0
8. „	36,8	37,0

Von da bis zum Tage des Austrittes (20. März) normale Morgen- und Abendtemperaturen.

Fractura malleoli sin.

	Früh:	Abends:
28. März 1883		38,5°
29. „	38,0°	37,8
30. „	37,2	37,9
31. „	37,6	38,0
1. April	37,7	37,7
2. „	37,3	37,9
3. „	37,5	37 6
4. „	36,8	37,5
5. „	37,3	37,6
6. „		
7. „	36,8	37,0
8. „	36.5	37,2
9. „	36,3	37,0
10. „	37,0	36,0
11. „ Tag d. Austr.	36,3	

Fractura tibiae et fibulae sin.

Februar 1883	Früh:	Abend:
27. „		37,4°
28. „	38,2°	38,8
1. März	38,0	38,4
2. „	37,9	38,2
3. „	37,5	38,0
4. „	37,4	37,9
5. „	37,4	37,9
6. „	37,0	37,8
7. „	37,0	37,4

Spätere höhere Temperaturen können nicht in Betracht kommen, da Patient an Pneumonie erkrankte.

Fractura tibiae et fibulae.

	Früh:	Abend:
17. Mai		38,3°
18. „	37,6°	38,0
19. „	37,3	37,8
20. „	37,0	37,6
21. „	36,7	37,0
22. „	36,9	37,2
23. „ Tag d. Austr.	37,0	

Fractura femoris dext.

	Früh:	Abend:
23. Juni	37,0°	37,4°
24. „	37,2	37,6
25. „	37,1	37,8
26. „	36,9	38,0
27. „	37,2	38,1
28. „	37,4	38,1
29. „	37,0	37,6
30. „	37,0	37,4
1. Juli	36,8	37,2
2. „	36,8	37,2
3. „ Tag d. Austr.	37,0	

Fractura femoris dext. mittl. Drittel.

	Früh:	Abend:
27. Aug. 1883		38,2°
28. „	38,2°	38,4
29. „	37,9	38,0
30. „	37,7	37,8
31. „	37,5	37,6
1. Sept.	37,5	37,7
2. „	37,4	37,8
3. „	37,5	36,6
4. „	37,4	37,7
5. „	37,3	37,5
6. „	37,4	37,4
7. „	37,3	37,5
8. „	37,2	37,4
9. „	37,1	37,3
10. „ Tag d. Austr.	37,0	37,2

Fractura olecrani dext.

	Früh:	Abend:
7. Juli 1883		38,2°
8. „	37,2°	38,0
9. „	37,3	37,9
10. „ Tag d Austr.	37,0	

Wodurch lassen sich nun diese Thatsachen erklären, wie steht es mit ihrer wissenschaftlichen Begründung?

Schon *Billroth* hatte es sich nicht verhehlen können, dass selbst Wunden, welche ohne abfliessendes Secret zu liefern prima intentione heilen, dass ferner subcutane Verletzungen nur allzu oft mit Fieber complicirt seien. Ohne auf die Differenz, je nachdem die alterirten Theile, wie in dem ersten Falle, ungehindert mit der atmosphärischen Luft communiciren, im letzten Falle von ihr abgeschlossen sind, zu achten, belastete *Billroth* die Resorption des von jeder offenen Verletzung notwendig begleiteten ausgedehnten Gewebszerfalls in der Umgebung der Wundspalte, ferner die Resorption der in jedem subcutanen Entzündungsheerde entstehenden Producte der regressiven Gewebsmetamorphose für das Zustandekommen des Fiebers.

Die *Lister*'sche Antiseptik hat nunmehr die zwischen beiden Fällen bestehenden wesentlichen Verschiedenheiten aufgeklärt; doch lässt sich *Billroth*'s Ansicht zum Theil vortrefflich auf die bei antiseptischer Wundbehandlung obwaltenden Verhältnisse anwenden. Denn, liesse sich wohl eine vollkommenere Antiseptik denken als die eine subcutane Verletzung schützende Hülle der unversehrten Haut?

In der That folgen *Volkmann* und *Genzmer* ganz dem Vorgange von *Billroth*, machen doch auch sie die Resorption ertöteter, zerfallner Gewebselemente der ver-

schiedensten Art für das aseptische Fieber verantwortlich. Als Causalmomente betonen aber beide Autoren in erster Linie die Resorption von untergegangenem Muskelgewebe. Richtig ist dieser Hinweis ganz gewiss. Doch geht aus den Untersuchungen, die wir der Dorpater Schule verdanken und aus mehreren sich eng an dieselben knüpfenden Experimenten der neuesten Zeit hervor, dass für das Zustandekommen des aseptischen Fiebers vor allen Dingen die Resorption von Blutextravasaten verantwortlich gemacht werden muss (*Angerer*).

Zur Erläuterung des eben Gesagten bedarf es wol eines kurzen Ueberblickes der *Al. Schmidt*'schen Lehre über die Blutgerinnung und der an dieselbe sich anschliessenden Experimente seiner Schüler.

Al. Schmidt wies nach, dass die Gerinnung des Blutes bedingt sei durch das Freiwerden der fibrinoplastischen Substanz und des Fibrinfermentes unter gleichzeitiger Vereinigung mit dem dritten Fibringenerator, der fibrinogenen Substanz.

Die fibrinoplastische Substanz, so lehrte *Al. Schmidt* weiter, ist an die farblosen Blutkörperchen gebunden, die Bildungsstätte des Fibrinferments sind zum grossen Theil die farblosen Blutkörperchen, dann die Chylus-, Lymph- und Eiterkörperchen, überhaupt die lymphoiden, Protoplasma enthaltenden, organisirten Elemente, während die fibrinogene Substanz als solche im Blutplasma gelöst enthalten ist. Treten nun Verhältnisse ein, welche das Freiwerden und die Vereinigung dieser drei Fibringeneratoren ermöglichen, so resultirt aus ihnen die Blutgerinnung. Solche Bedingungen erfüllt der Aderlass. „Die Entwicklung des Fermentes ebenso wie die Einwirkung auf das Substrat beginnt mit dem

Momente des Aderlasses und endet mit dem Momente, wo die Gerinnung ihr Ende erreicht."

Dass unter normalen Verhältnissen ein Freiwerden des Fibrinfermentes und der fibrinoplastischen Substanz nicht stattfindet, dafür sorgt die lebende, intakte Gefässwand, oder — wie *Conheim* sagt — das normale, physiologisch funktionirende Endothel derselben.

Nicht ganz im Einklang mit dieser Angabe steht scheinbar ein Befund *Birks*. Von demselben wurde nämlich im *Schmidt*'schen Laboratorium der Nachweis erbracht, dass fortwährend allerdings nur ganz geringe Mengen freien Fibrinfermentes im cirkulirenden Blute enthalten seien. Dieser thatsächliche Befund findet nur darin seine Erklärung, dass die lebende, physiologisch thätige Gefässwand resp. deren intaktes Endothel freies Fibrinferment bis zu einer gewissen Menge unschädlich zu machen im Stande ist. Werden aber diese Grenzen überschritten und gelangen auf irgend welche Weise grössere Mengen freien Fibrinfermentes in die Circulation, so erlischt das Ferment-paralysirende Vermögen der Gefässwand und es treten nun für den betroffenen Organismus gewichtige und sehr leicht gefährliche Folgezustände ein.

Versuche nämlich von *Koehler* haben ergeben, dass Infusion eines an fibrinoplastischer Substanz wie Fibrinferment überreichen Blutes in den Gefässen alsbald starke Gerinnungen und Erscheinungen hervorruft, welche ganz das Gepräge der tötlichen Lungenembolie tragen. Gestützt auf die Resultate seines Lehrers *Al. Schmidt* verschaffte sich *Koehler* solches Blut, indem er der Arterie eines Kaninchens ungefähr 12 ccm. Blut entzog und dasselbe zu einem Kuchen gerinnen liess. Sobald sich die ersten Tropfen Serum auf der Oberfläche zeigten,

zerschnitt er den Kuchen und presste ihn durch Leinwandstücke aus. *Koehler* hatte somit ein Blut erhalten, welches die beiden Fibringeneratoren: die fibrinoplastische Substanz und das Fibrinferment enthielt. Dieses Blut injicirte er dann demselben Thiere in die Ven. jugul. Kaum oder noch waren die letzten Tropfen nicht injicirt, als das Kaninchen sich heftig sträubte, die kräftigsten Versuche zu entkommen machte, dann aber gegen alle Manipulationen scheinbar unempfindlich dalag. In rascher Aufeinanderfolge traten nun folgende Erscheinungen auf: Opisthotonus, Weite der Pupille und fast gänzlich erloschene Reaction der Cornea, heftige Dyspnoe bei sehr kräftig arbeitendem Herzen, Kollern im Leibe, Erbrechen, heftige Tenesmen und Diarrhoe. In wenigen Minuten folgte dann der Tod. Die Section liess über die bei dem Auftreten der Erscheinungen dem Beobachter sich aufdrängenden Vermuthungen keinen Zweifel: Das rechte Herz war voll von zähen, derben Gerinnseln, die Pulmonararterie bis in ihre feinsten Verzweigungen mit Thromben verstopft, das linke Herz enthielt nur wenig, zum Gerinnen kaum geneigtes Blut, der Darm war äusserst hyperaemisch und wies alle Zeichen starker, venöser Stauung nach.

Koehler wiederholte diesen Versuch zu verschiedenen Malen und fand, dass mit der Verringerung der Quantität des injicirten Blutes auch die Erscheinungen geringfügiger wurden, dass schliesslich aber ein Symptom constant blieb: die Fieberbewegung. Grade wie nach Infusionen grosser Quantitäten putrider Flüssigkeiten die vorhin geschilderten, zum Tode führenden Veränderungen eintreten, nach solchen in kleineren Quantitäten aber als in die Augen fallende Störung nur das Fieber zur Beobachtung kommt, so sah *Koehler* nach

grossen Quantitäten seines Blutes den Tod sich einstellen, nach kleinen Quantitäten dagegen als auffälliges klinisches Symptom nur Fieber in den Vordergrund treten. Als Analogen zur putriden Intoxication nannte *Koehler* den auf dem angeführten Wege herbeigeführten Zustand Fermentintoxication.

Ueber die Wirkung des injicirten Blutes erklärt sich *Koehler* dahin, dass „durch dieselbe nicht allein grosse und kleine Thromben im rechten Herzen, in Venen, Lungenarterien und Lungencapillaren mit den sich daran knüpfenden Folgeerscheinungen erzeugt werden, sondern dass auch noch folgende in den grossen Kreislauf eingeschaltete Organe verschiedene hochgradige Störungen erleiden, so die Lymphdrüsen des Unterleibs, namentlich die Mesenterialdrüsen, ferner der Dünndarm, der Dickdarm, Mastdarm und der Magen, die Milz, auch die Niere, Harnleiter, Harnblase und die Leber. Endlich wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wesentlich alterirt. Durchweg tragen daher diese Organstörungen, wie es auch in der Lunge der Fall war, den Charakter der Exsudation, veranlasst durch Stauung."

Die Beobachtung, dass bei entsprechender Verringerung der Quantität des injicirten Blutes auch der Erfolg ein nicht so stürmischer ist, die Störungen wieder verschwinden und die Thiere am Leben bleiben, veranlasst *Koehler* zu der Annahme, dass das Fibrinferment, entsprechend seiner Wirksamkeit ausserhalb des Körpers, das Körperblut zunächst leicht gallertartig eindickt, Hamarstens leicht lösliches Fibrin bildet und schwer flüssig macht, dass die reparatorischen Oxydationsvorgänge des Blutes selbst, sowie der Gefässwand ziemlich bald jenen abnormen Zustand beseitigen, dass aber, wo besondere Verhältnisse in bestimmten Organen eine

Praedispositionsstelle schaffen, der begonnene Process zur wirklichen Gerinnung fortschreitet."

Als solche Praedilectionsstellen für Gerinnung neben Herz und Lungen, dem Sitze stets vor sich gehender Oxydationsprocesse, sind nach *Koehler* vor allen Dingen die Capillargebiete zu bezeichnen, erfahren doch hier die Blutkörperchen die lebhaftesten Umsetzungen und bieten in Folge ihrer im Vergleich zu der in anderen Gefässgebieten hier ganz besonders langsamen Bewegung den Fermenten den besten Angriffspunkt. Somit wäre nach *Koehler* der Hauptsitz der Fermentation in den Capillaren zu suchen.

Im Anschluss an die *Koehler*'schen Versuche prüfte dann *Edelberg* die Wirkung des Fibrinfermentes als solchen ohne Beteiligung der fibrinoplastischen Substanz in seinem Verhalten in der Gefässwand sowie in seiner Wirkung auf den Organismus. Dabei fand er, dass Injectionen von Fibrinferment allein in möglichst starker Concentration und hinreichender Quantität dieselben Erscheinungen hervorrufen wie das von *Koehler* injicirte Blut. Unter asphyctischen Anfällen gingen *Edelberg*'s Versuchsthiere meist zu Grunde. Waren aber die zur Injection verwandten Fermentlösungen nicht so concentrirt, dass sie alsbald umfangreiche Gerinnungen in dem Gefässsystem bewirkten, und überlebten die Thiere die ersten Stunden nach dem Eingriff, so zeigten sie dasselbe Krankheitsbild wie die Versuchsthiere *Koehler*'s. Neben starker Dyspnoe, beschleunigtem Athmen, Tenesmen und diarrhoischen Stühlen wurden auch sie von einem ganz typischen Fieber befallen, welches direkt nach der Injection stetig, anfangs langsam, dann schneller stieg, sodass schon nach 2½ Stunden eine Temperaturerhöhung um 2,7° zu constatiren war; die Temperatur

erhielt sich während der beiden nächsten Stunden auf dieser Höhe, fiel dann aber allmählig, sodass nach Verlauf von 8—9 Stunden wieder die normale Grenze erreicht war. Auch *Edelberg* stellte zahlreiche Experimente mit der Infusion von Fermentblut an (s. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie Bd. XII, S. 283 u. ff.); auch er kam immer wieder zu denselben Resultaten, sodass er schliesslich die Frage aufwarf, ob das Fieber nicht in jedem Falle durch die Gegenwart freien Fibrinfermentes bedingt sei.

In neuerer Zeit wurde dann an hiesiger Klinik die aus der Dorpater Schule hervorgegangenen diesbezüglichen Arbeiten von *Angerer* auf's sorgfältigste geprüft. Auch seine Resultate harmoniren mit den Ergebnissen der in Dorpat angestellten Experimente auf's beste.

Gleichzeitig suchte *Angerer* bestärkt durch die vielen analogen Fälle, welche er während geraumer Zeit in der Klinik zu beobachten Gelegenheit hatte, die Frage „ob nicht auch bei der Resorption von Blutextravasaten das Fibrinferment Einfluss übe, ob nicht auch hier dasselbe zur Geltung komme und ein ähnlicher pathalogischer Befund resultire", wie er ihn bei seinen Experimenten nach der direkten Injektion von Fermentblut in die Gefässe gesehen hatte, aufzuklären. (Gelöst ist die Frage in der Abhandlung: Klin. und experimentelle Untersuchungen über Resorption von Blutextravasaten, Dr. *Ottmar Angerer*, Würzburg 1879.)

Um die Resorptionsvorgänge nach allen Seiten hin studiren zu können, machte *Angerer* zunächst Injectionen fremd-, dann eigenartigen Fermentblutes in die Peritoncalhöhle. In beiden Fällen erwiesen sich die nach der Injection auftretenden Erscheinungen denjenigen, wie sie sich nach den Injectionen von Fermentblut

direkt in die Gefässe zeigten, vollkommen analog. Constant Veränderungen an bestimmten Organen, besonders an der Lunge, weniger auffällig am Darm; „stets lieferte die Section einen Befund, der mit den bei direkter Injection von Fermentblut in die Gefässbahn übereinstimmende Aehnlichkeit hat, nur weniger intensiv und extensiv ist". Niemals war das typische Fieber zu vermissen.

Im weiteren Verlaufe seiner Versuche injicirte *Angerer* indifferente alkalische Lösungen (so bes. 1% Kochsalzlösung) in die Peritoncalhöhle, „um sicher zu sein, dass nur dem injicirten Blute die beschriebene Veränderung zukomme." Die Controllinjectionen waren nicht im Stande, weder intra vitam Störungen hervorzurufen, noch, wie das die Section ergab, abnorme Beschaffenheit irgend welcher Organe zu bedingen.

Diesen Versuchen liess *Angerer* Injectionen fermenthaltigen Blutes in das subcutane Zellgewebe folgen. Die intravitalen Erscheinungen wie die postmortalen Befunde waren dieselben wie nach Injection von Fermentblut in die Peritoncalhöhle; nur graduell zeigten sich dieselben von denen der ersten Versuchsreihe verschieden, sie erschienen eben im Vergleich zu diesen abgeschwächt.

Der Controlle halber in das subcutane Zellgewebe gemachte Injectionen von schwach alkalischen Lösungen (Kochsalz und kohlens. Natron) ergaben ein vollständig negatives Resultat.

„Um die Verhältnisse am besten der Wirklichkeit anzupassen", setzte *Angerer* endlich subcutane Extravasate, indem er den Versuchsthieren mit einem langen, schmalen Tenotom grössere Gefässe, zumeist die Schenkelgefässe durchschnitt. Um den Luftzutritt zu vermeiden

geschah dies, indem die Durchschneidung auf Umwegen mit Verschiebung der Haut und den Muskellager vorgenommen wurde.

„Diese Versuchsreihe, so sagt *Angerer*, ist in ihrem Erfolge am mangelhaftesten. Wir finden nur vereinzelte, im Grossen und Ganzen im Vergleich zu den früheren Versuchen recht unbedeutende capilläre Thrombosirungen, Ecchymosen an der Lunge und im Darm; ab und zu treten Diarrhoen auf. Wo wir Temperaturmessungen vornahmen, zeigte sich stets erhöhte Körperwärme und das scheint mir das Wichtigste an diesen Versuchen zu sein, dass die Resorption von Blutergüssen fiebererregend wirkt."

Ueberblicken wir die Resultate der *Angerer*'schen Versuchsreihe, so finden wir in denselben immer wieder den typischen Befund der Extravasation und Stauung, wie wir ihn nach direkter Injection von Fermentblut in die Gefässe sahen, nur nimmt derselbe im Vergleich zu den Erfolgen der direkten Injection an „Intensität und Extensität gradatim ab." Injectionen von Fermentblut in die Peritoncalhöhle riefen noch recht beträchtliche Intoxicationserscheinungen hervor, auch die Section dieser Versuchsthiere deckte noch hochgradige Störungen der Organe auf, subcutane Extravasate gaben das Bild auch wieder, aber in abgeblassten Farben. Im Allgemeinbefinden der *Angerer*'schen Thiere traten häufig sehr bedeutende Störungen auf, so besonders Diarrhoen, Mattigkeit und Fieber; letzteres constant in allen Versuchsfällen. Im Anschluss an die Injectionen begann die Steigerung der Körperwärme, erreichte recht bedeutende Grade, endete aber in der Regel schon nach einigen Tagen wieder. Im Uebrigen hatte das Fieber nichts Charakteristisches, nur das liess sich — wie

Angerer sagt — unschwer aus den Experimenten herauslesen, dass die Höhe des Fiebers abhängig war von der Menge des ergossenen und zu resorbirenden Blutes.

„Alle die pathologischen Zustände — führt *Angerer* zum Schluss an — führen wir zurück auf die Resorption von Blut, auf das zur Resorption gelangende Ferment, und gerade der Umstand, dass diese Wirkung in ihrer Folgeerscheinung mehr und mehr abnimmt, je ungünstiger sich die Resorptionsvorgänge gestalten, je complicirter der Resorptionsmechanismus wird, grade der Umstand, sage ich, spricht für unsre Ansicht; denn die Schwächung der Fermentwirkung nimmt gradatim zu mit der Langsamkeit der Resorption. Bei der Resorption peritonealer Blutergüsse haben wir noch hochgradige Fermentwirkung, weil eben die Bauchhöhle ausserordentlich rasch resorbirt und das Resorptionsprodukt ebenso rasch auch dem Körperblut zugeführt wird; bei subcutanen Blutextravasaten erfolgt die Aufsaugung viel langsamer, der Transport in die Blutbahnen geschieht auf weiten Umwegen und der Organismus findet genügend Zeit, die Wirkung des Fermentes zu paralysiren oder das Ferment selbst zu zerstören.“

Kaum bedarf es nach diesen Explorationen noch eines Wortes über das Verhältniss des Fibrinfermentes zu dem aseptischen Fieber, lehnen sich doch die Beobachtungen *Angerer*'s über die bei der Resorption eines artificiellen Blutextravasates auftretenden Erscheinungen an die Vorgänge, wie wir sie tagtäglich bei subcutanen Fracturen und Contusionen und der Resorption der durch sie erzeugten Blutergüsse in der Praxis wiederfinden, auf's engste an.

Die Bildung freien Fibrinfermentes bei allen auf

traumatischem Wege entstandenen Verletzungen ist nach *Al. Schmidt*'s Lehren heute nicht mehr anzuzweifeln.

Die erste Folge einer jeden mechanischen Gewebsalteration ist ein Blutextravasat. Alle Bedingungen für die Entwicklung freien Fibrinfermentes sind nunmehr gegeben, ist dasselbe doch nur ein Produkt der Gefässwand entrissener und in Folge dessen zerfallner farbloser Blutzellen, der Lymphkörperchen, überhaupt untergegangener organisirter protoplasmatischer Elemente. Das so entstandene Fibrinferment gelangt auf dem Wege der Resorption in die Circulation. Alsbald entbrennt zwischen dem Eindringling und dem Organismus ein Kampf, welcher letzteren zum Aufwand erhöhter Lebensthätigkeit herausfordert und durch gesteigerte Verbrennungsprocesse desselben Fieber erzeugt.

Will und muss man auch mit *Volkmann* und *Genzmer* den relativ homologen Umsetzungs- und Zerfallsprodukten mortificirten Muskelgewebes und zerfallner Zellen Fermentwirkung zuschreiben, so kann man doch mit *Angerer* gestützt auf dessen Versuche mit gutem Recht für das Zustandekommen des aseptischen Fiebers in erster Linie die Resorption von Blutextravasaten resp. des in solchen Fällen zur Entwicklung kommenden Fibrinfermentes verantwortlich machen.

Ein Blutextravasat wird aber nicht allein durch subcutane Fracturen und Contusionen gesetzt, sondern auch nach jeder Operation durch nachträgliche Ansammlung von Blut in der Wundspalte; letzteres aber verfällt gewiss eben so häufig der Resorption wie der Organisation, daher in letzteren Fällen das aseptische Fieber.

Ist somit auch, Dank den Arbeiten, welche aus der Dorpater Schule hervorgegangen, Dank den Unter-

suchungen *Angerer*'s, dem aseptischen Fieber in der Wissenschaft ein gebührender Platz eingeräumt worden, so sichert demselben vielleicht ebenso wie dieser seine hohe praktische Bedeutung vollkommene Anerkennung und hinreichende Beachtung.

Wer mit *Volkmann* und *Genzmer* die Symptome des aseptischen Fiebers studirt hat, hält ein mit völlig antiseptischem und reactionslosem Wundverlauf sich complicirendes Fieber bei gutem subjektiven Befinden des Patienten für vollständig insont. Unter solchen Umständen bedarf es nicht der Sorge des Arztes, dem Patienten möchten von der Wunde aus durch diese oder jene accidentelle Wundkrankheit Gefahr drohen, weiss man heute doch, dass selbst beträchtliche Temperaturen Morgens von 38—39,5°, Abends von 40° bei sonst gutem Allgemeinbefinden zur Annahme des „jedweder prognostischer Bedeutung ermangelnden aseptischen Fiebers" (*Volkmann* und *Genzmer)* vollkommen berechtigen. Um so mehr hat der Arzt, will er zu einer richtigen Beurteilung des Zustandes seines Patienten gelangen, die Pflicht, die Angaben des Thermometers stets durch das Prüfen des Allgemeinbefindens zu controlliren. Erst beide Ergebnisse zusammengenommen können ihm über den Zustand seines Kranken Aufschluss geben, erst die Vergleiche beider Resultate können ihn entweder ausser Sorge setzen oder ihm dringende Indication sofortigen therapeutischen Eingreifens sein.

Die erbrachten Beweise von der pyrogenen Natur des Fibrinfermentes veranlassten in neuester Zeit *von Bergmann* und *Angerer* zu der Frage, ob solche nicht etwa auch anderen im Organismus erzeugten und thätigen Fermenten zukäme. Hinsichtlich dieser Erwägung prüften die genannten Autoren in einer Reihe

von Injectionen das Pepsin und Pankreatin. (s. Festschrift zur dritten Säcularfeier der Alma Julia Maximiliana gewidmet von der medicinischen Facultät Bd. I.: Ueber das Verhältniss der Fermentintoxication zur Septicämie von *E. v. Bergmann* und *Angerer*.)

Das zu den Versuchen verwandte Pepsin wurde theils von *v. Bergmann* und *Angerer* frisch bereitet, teils aus der Merk'schen Fabrik bezogen. Vor der Injection wurden die injicirten Lösungen auf Reinheit geprüft und erwiesen sich bei genauester mikroskopischer Untersuchung von allen und jeden Bacterien frei.

Das Pankreatin gewannen die Autoren aus Ochsenpankreas. Solches wurde zerkleinert, mit Sand gerieben und noch warm öfters filtrirt. Die Zubereitung ging so schnell von Statten, dass eine Zersetzung sicher ausgeschlossen werden konnte.

130 ccm. einer ganz reinen, wasserhellen, verdauungskräftigen Pepsinlösung in die A. femoralis eines kräftigen jungen Hundes langsam injicirt, machten denselben während der Operation äusserst unruhig. Bald indes verwandelte sich das Sträuben in vollständige Reactionslosigkeit. Mit der Vornahme der Injection fiel der Blutdruck beträchtlich. Unter heftigen Würgbewegungen erfolgte alsbald Erbrechen, unter anstrengenden Tenesmen Defäcation. Das Thier athmete rasch und erschwert und bot ganz das Bild schwerer Erkrankung. Zwei Stunden nach der Injection verendete es. Die Section ergab: Pericard frei, unter dem Pericard, besonders über dem rechten Ventrikel, ausgedehnte Extravasate, in den Herzkammern Gerinnsel, in den Trabeceln verfilzt, subendocardial keine Ecchymosen. Die Lunge auf ihrer Oberfläche mit ausgedehntesten Extravasaten bedeckt, nur wenig lufthaltig, oedematös,

die Lungenarterien bis in ihre feinsten Verzweigungen thrombosirt. Das Blut dünnflüssig und lackfarben, eine zurückgestellte Blutprobe am folgenden Tag nur wenig coagulirt. Die Magenschleimhaut hochgradig gerötet und geschwellt, ebenso die Schleimhaut des Darmtractus, ganz besonders stark die des Dünndarms. Leber sehr blutreich, Gallenblase strotzend gefüllt. Milz weich, nicht geschwellt.

Eine Injection von frischem Pankreas in die Ven. jugularis eines kräftigen Hundes erzielte folgendes Resultat: Während der Injection Abgang von Urin und Koth. Nach beendigter Injection alsbaldiger Tod.

Die sogleich vorgenommene Section ergab in beiden Herzkammern dünnflüssiges Blut, im rechten Herzen kleine Gerinnungen, besonders an den Klappen liegend, im linken Herzen viele subendocardiale Ecchymosen. Die Lungen lufthaltig, nicht oedematös. In Magen und Darm hochgradige Injection der Mucosa.

Der in dem ersten der angeführten Fälle rasch eingetretene Tod ist nach den Ansichten der Autoren mit Bestimmtheit auf die vitalen Gerinnungen innerhalb des kleinen Kreislaufs zurückzuführen, im letzteren Falle scheinen die tötlichen Ursachen mehr in der nach der sofortigen Section aufgefundenen Gerinnung innerhalb des Herzens zu liegen.

In einer Anzahl weiterer Versuche erholten sich die anfänglich von Betäubung und Dyspnoe befallnen Thiere für kurze Zeit, erkrankten dann aber ganz in der Weise wie in Fällen der schweren Fermentintoxication *Kochlers:* Erbrechen, profuse Diarrhoen stellten sich bei den Thieren ein und nach einem oder mehreren Tagen erfolgte der Tod.

Injectionen geringerer Quantitäten oder schwächerer

Lösungen der genannten Fermente erzeugten geringfügigere Wirkung. Doch in jedem Falle erfuhr die Temperatur der Versuchsthiere nach der Injection beträchtliche Steigerung.

Ein junger Hund, welchem 5,0 Merk'sches Pepsin in 50,0 destillirten Wassers gelöst in die Ven. jugularis injicirt wurde, zeigte vor der Injection 37,4°. Nach der Injection stieg die Temperatur des Hundes innerhalb vier Stunden um 1,8°; darauf fing sie an zu sinken und erreichte 2 Stunden später wieder die Norm.

Zwei Tage darauf wurde der Hund getötet. Die Section ergab in diesem Falle entsprechend den geringen intravitalen Störungen, Fehlen von Narcose, Tenesmen, Diarrhoeen und Erbrechen, wenig Positives. In beiden Lungen fanden sich nur vereinzelte subpleurale Ecchymosen; zudem das Herz frei, ebenso der Magen. Der Darm zeigte einige wenige hyperämische Stellen.

In einem anderen Falle erfolgte zwar nach der Injection einer geringeren Quantität von Pankreatinlösung (80 ccm.) in die Ven. jugularis eines Hundes bei dem Akte selbst grosse Unruhe, stürmische Herzaktion, Abgang von Koth und Urin und ausgeprägte Narcose. Diesem Zustande folgten Würgbewegungen, Erbrechen, Tenesmen und Diarrhoeen. Nach einigen Stunden wurde das Thier jedoch munterer, nahm ausserordentlich viel Wasser zu sich und erbrach wiederholt schleimige Massen. Allmählich sistirten die Diarrhoeen und das Erbrechen, das Thier erholte sich und blieb am Leben.

Auch in diesem Falle erwiesen thermometrische Messungen beträchtliches Ansteigen der Temperatur unmittelbar nach der Injection.

Aus einem Vergleich der Erscheinungen niedergradiger septischer Intoxication mit den Ergebnissen der beiden zuletzt mitgetheilten Versuche erkennen *v. Bergmann* und *Angerer* hier wie dort durchaus dieselben Störungen und glauben „diese Identität nicht anders als durch das Zurückführen auf eine bestimmte gleiche Wirkungsweise der injicirten Lösungen erklären zu können."

Gestützt auf die Resultate *Hoffmanns*, welcher im Blute eines Schafes bei einer bestimmten Maasseinheit 12,38, nach dem durch Jaucheinjection herbeigeführten, wol auf ausgedehnter Thrombenbildung, wie solche die Section im Herzen und in den Pulmonarterien nachwies, beruhenden Tode in dem am postmortalen Gerinnen verhinderten Blut in derselben Maasseinheit aber nur 1,56 farblose Blutkörperchen zählte, ferner angesichts der Identität der Störungen nach Jauche- und Fermentinjection, und endlich mit Zuhilfenahme der *Al. Schmidt*schen Blutgerinnungstheorie erklären *v. Bergmann* und *Angerer* die Anzahl der nach Pepsin- und Pankreatinlösungen von ihnen beobachteten Fälle von Gerinnung im Gefässsystem dahin, dass „im Blute durch die injicirten Fermente die Fibringeneratoren frei gemacht und zur Vereinigung zum gefässobturirenden Thrombus gebracht werden."

Kam es nun in diesem oder jenem Falle der *Bergmann*'schen und *Angerer*'schen Versuchsreihe nach der Injection nicht alsbald zu ausgedehnten, tötlichen Gerinnungen im Herzen oder Lungenarterien, so resultirte aus derselben doch stets eine Reihe von krankhaften, bisweilen recht bedrohlichen Zuständen der Thiere. So stellten sich manchmal starke, blutige Diarrhoen und hohes Fieber ein, manchmal aber nur letzteres.

Alle diese im Gefolge der Fermentinjectionen auftretenden Störungen schreiben *v. Bergmann* und *Angerer* ebenfalls der Gerinnung erzeugenden Fähigkeit der Fermente zu.

Fehlten nämlich auch in manchen Fällen Thrombosirungen im Herzen und in den Lungenarterien ganz und gar, so wies die Section doch stets — wenn beides auch nur vereinzelt und in geringer Ausdehnung — subpleurale Ecchymosen und gerötete Schleimhautpartien nach; vor und nach der Injection angestellte Messungen ergaben beträchtliches Sinken des Blutdruckes nach derselben: beides Resultate, die *v. Bergmann* und *Angerer* zu der Annahme im Leben bestandener, hochgradiger capillärer Thrombosirungen bestimmten und den gesammten nach Fermentinjectionen auftretenden Complex krankhafter Erscheinungen im Einklang mit *Koehler* als „capillär embolisches Phaenomen" deuten liessen.

In dem Fieber endlich erblicken die Autoren eine kräftige und heilbringende Reaction des Körpers gegen das in die Circulation eingedrungene Gift, eine Reaction, die um so gewaltiger auftritt, je mehr der Organismus durch die Gegenwart freien Fermentes im Blute veranlasst seine eliminirende oder paralysirende Fähigkeit entwickeln muss.

Waren *v. Bergmann* und *Angerer* durch die Ergebnisse ihrer Versuche und Schlussfolgerungen über die Wirkung des Pepsins und Pankreatin im Blute, wie über deren Verhältniss zum Fieber vollständig aufgeklärt und berechtigt diese beiden Fermente dem Fibrinferment in jeder Beziehung als Analoga zur Seite zu stellen, so fassten sie nunmehr den vorhin schon angedeuteten Vergleich der Erscheinungen der Ferment-

intoxication mit denjenigen der septischen Intoxication auf.

Die Identität beider Krankheitsbilder war den Autoren aus eignen Beobachtungen bekannt; zu der Erkenntniss und Feststellung der Identität der in beiden Fällen im Blute vor sich gehenden Veränderungen verhalf ihnen ein Vergleich der von *Edelberg*, *Birk* und *Hoffmann* vor und nach der Injection von septischen, wie von Fermentlösungen angestellten Zählungen der farblosen Blutkörperchen sowie deren Gehaltsbestimmungen an Fibrin im Blute beider Fälle.

Auf diese Weise fanden *v. Bergmann* und *Angerer* sowohl nach Ferment- wie nach septischer Intoxication im Blute:

„1. Eine auffällige Abnahme in der Menge der cirkulirenden weissen Blutkörperchen,

2. Eine dem Zerfalle derselben entsprechende Zunahme des vitalen Fermentgehaltes im kreisenden Blute, also des aus ihnen hervorgehenden Fibringenerators,

3. Eine Abnahme des Fibrins im absterbenden, aus den Gefässen geflossenen Blute."

Die Ergebnisse ihrer Vergleiche formulirten *v. Bergmann* und *Angerer* mit besonderer Berücksichtigung der Fieberätiologie zum Schluss in folgenden Worten:

„Das Fieber entsteht durch die Aufnahme eines besonderen Agens, welches die früheren Autoren die pyrogene Substanz nannten. Dieses Agens muss sich bei den Infectionskrankheiten aus den oder durch die sie verursachenden Schizomyceten bilden, während es bei den subcutanen Fracturen und traumatischen Blutergüssen unabhängig von den pathogenen Mikroorganismen auftritt, gerade ebenso, wie es unabhängig von diesen auch dort ist, wo es an einem Hunde nach Transfusion

mit Rinderblutserum oder an einem Menschen nach der Lammblutinfusion sich wirksam erweist."

„Durch die Injection mit wasserklaren, sterilen Fermentlösungen ist zweierlei bewiesen worden. Einmal, dass ohne Mitwirkung der Schizomyceten ein charakteristischer Fieberanfall geschaffen werden kann und dann, dass die Wirkungsweise der reinen Fermente gleich ist der der pathogenen Bakterien, indem beide das Blut durch theilweisse Auflösung derjenigen weissen Blutkörperchen verändern, aus deren Massenzerfall die Gerinnung des functionirenden, wie des absterbenden Blutes hervorgeht. Bei beiden Einwirkungen spielt die Störung vorzugsweise im Capillarraum. Daher ist sie in erster Stelle eine Circulationsstörung. Weiterhin aber ist sie der Ausdruck einer besonderen Thätigkeit des Organismus, derjenigen, welche dieser zur Ueberwindung des im Blute freigewordenen Fibrinfermentes und seiner verderblichen Wirkungen aufbringt."

Zum Schluss sage ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrath Prof. Dr. *Maas* für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit meinen verbindlichsten Dank.